

PUB-NO: JP405188037A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05188037 A
TITLE: CONCENTRATION MEASURING DEVICE

PUBN-DATE: July 27, 1993

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

OGURA, KENJI

US-CL-CURRENT: 324/439

INT-CL (IPC): G01N 27/416; G01N 25/48; G01N 27/00; G01N 27/26; G01N 27/28; G01N 27/27

ABSTRACT:

PURPOSE: To improve the concentration measuring accuracy of measuring object substance by excluding the quantity of electricity based on the biochemical reaction between bio-substance and interfering substance, from the quantity of electricity converted by a sensor element part, and obtaining concentration on the basis of the quantity of electricity reflecting only the concentration of the measuring object substance.

CONSTITUTION: A biosensor 1 receives the impression of measuring weak voltage through a connector 35 so as to output the current value outputted from sensor element parts 5-11, to an electronic control device 40. Upon decision to execute measuring of a solution of unknown concentration to be measured, for instance, glucose concentration of urine, the sensor output (current value) of the respective sensor element parts 5-11 is read, and each sensor output read from the interfering substance measuring sensor element part among the read sensor output is converted into the sensor output of the glucose measuring sensor element part 5. After conversion, the sensor output of the element part 5 is corrected, and the concentration of glucose in the urine based on the sensor output after correction is computed. A control signal corresponding to the numeric value of the computed glucose concentration is then outputted to display equipment 50 from the device 40.

L26 ANSWER 53 OF 146 CA COPYRIGHT 2003 ACS on STN

AN 119:221121 CA

TI Device for measuring concentration

IN Ogura, Kenji

PA Toto Ltd, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 11 pp.

PI JP 05188037 A2 19930727

JP 1992-25668

19920116

PRAI JP 1992-25668 19920116

AB The device (e.g. **biosensor**) comprises a sensing element measuring the analyte and its interference substances (e.g. ascorbic acid, uric acid, and bilirubin when detg. glucose with glucose oxidase), sensing element(s) measuring the interference substance(s), and a means to **subtract** the **interference signal** from the total **signal** for calibrating the concn. of analyte. Thus, a glucose **biosensor** contg. layers of glucose oxidase, ascorbic acid oxidase, uricase, and bilirubin oxidase is used for glucose concn. detn. in urine. A diagram of the device is presented.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-188037

(43)公開日 平成5年(1993)7月27日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 27/416				
25/48		8310-2 J		
27/00	Z	7363-2 J		
		7235-2 J	G 0 1 N 27/ 46	3 3 6 Z
		7235-2 J		B

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-25668

(22)出願日 平成4年(1992)1月16日

(71)出願人 000010087

東陶機器株式会社

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号

(72)発明者 小椋 健二

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

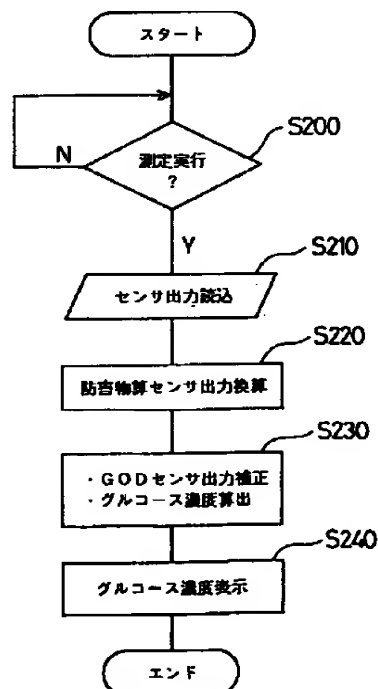
(74)代理人 弁理士 五十嵐 孝雄 (外1名)

(54)【発明の名称】 濃度測定装置

(57)【要約】

【目的】 妨害物質の影響を排除して正確に測定対象物質濃度を求める。

【構成】 読み込んだアスコルビン酸、尿酸及びビリルビンの妨害物質の各測定用センサ素子部からのセンサ出力 I_a 、 I_u 及び I_b に各妨害物質についての換算係数 K_a 、 K_u 及び K_b を各々掛け合わせた $K_a \cdot I_a$ 、 $K_u \cdot I_u$ 及び $K_b \cdot I_b$ を、グルコース測定用センサ素子部の識別層における GOD と各妨害物質との生物化学反応に起因する換算センサ出力とする。そして、グルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力 I_g から、上記換算センサ出力を減算してセンサ出力の補正を行なう。これにより、グルコースとグルコースオキシダーゼとの生物化学反応のみに基づくグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力が得られる。そして、得られた補正後のセンサ出力からグルコース濃度を算出する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 被測定溶液中の測定対象物質と生体物質との生物化学反応に基づいて、測定対象物質の濃度を測定する濃度測定装置において、

前記測定対象物質と生物化学反応を起こす生体物質を担持した識別層を備え、該識別層で進行する生物化学反応の進行状態を電気量に変換し、出力する測定対象物質センサ素子部と、

該測定対象物質センサ素子部における電気量変換を阻害する妨害物質と生物化学反応を起こす生体物質を担持した識別層を備え、該識別層で進行する生物化学反応の進行状態を電気量に変換し、出力する妨害物質センサ素子部と、

該妨害物質センサ素子部からのセンサ出力に基づいて前記測定対象物質センサ素子部からのセンサ出力を補正するに当たり、前記妨害物質センサ素子部からのセンサ出力を、前記測定対象物質センサ素子部における識別層に担持した生体物質が前記妨害物質と生物化学反応を起こした場合のセンサ出力に換算するセンサ出力換算手段と、

前記測定対象物質センサ素子部のセンサ出力から該換算したセンサ出力を減算したセンサ出力に基づいて、前記測定対象物質濃度を算出する濃度算出手段とを備えることを特徴とする濃度測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、被測定溶液中の測定対象物質と生体物質との生物化学反応に基づいて、測定対象物質の濃度を測定する濃度測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】バイオセンサは、酵素や微生物といった生体物質と測定対象物質とで進行する生物化学反応の進行状態を電気量に変換して、尿等の被測定溶液における測定対象物質を測定するものであり、種々のものが知られている。例えば、生物化学反応に関与する各種の物質のイオン濃度変化に基づき電位値を測定したり、この反応で生成或いは消費される化学物質（電極活性物質）による電極反応で得られる電流値を測定するタイプの電極型バイオセンサのほか、生物化学反応に伴う熱変化を熱計測デバイスで測定するタイプのバイオセンサや、生物化学反応を化学発光に導きその発光量をフォトカウンタで測定するタイプのバイオセンサなどがある。

【0003】用いる生体物質を各種の酵素や微生物とすることにより、これと反応する測定対象物質を選択的に検出することができる。例えば、生体物質にグルコースオキシダーゼを用いると、尿中のグルコースを検出するバイオセンサとなる。また、生体物質にアスコルビン酸オキシダーゼを用いると、尿中のアスコルビン酸を検出するバイオセンサとなる。つまり、測定対象物質に応じた適宜、使用する生体物質が選択される。

【0004】バイオセンサを用いて測定対象物質の濃度を求めるには、バイオセンサからのセンサ出力を処理する濃度測定装置が用いられる。この濃度測定装置は、バイオセンサの他に、CPU、ROM、RAM等から構成されるマイクロコンピュータとを備える。そして、バイオセンサを濃度未知の被測定溶液に接触させれば、この濃度測定装置がセンサから入力した電気量（センサ出力）を測定対象物質の濃度に換算するので、被測定溶液中の測定対象物質濃度を求めることができる。なお、電気量から濃度への換算には、一般に、ROMに予め記憶された検量線が用いられている。

【0005】濃度測定装置にて測定対象物質濃度を測定する場合、被測定溶液をバイオセンサに接触させるには、種々の方法があり適宜選択される。例えば、バイオセンサを被測定溶液に浸漬したり、バイオセンサに被測定溶液を注水したりすることが行なわれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、被測定溶液中の測定対象物質濃度を求めた場合、正しくその濃度を測定できないことがある。これは、次のような理由による。被測定溶液は、上記したように尿であったりするので、溶液中には、測定対象物質以外の物質が種々存在する。そして、ある種の物質は、測定対象物質ではないにも拘らず、測定対象物質濃度を電気量に変換するために用いられる生体物質と生物化学反応を起こし、測定対象物質濃度の電気量変換を阻害する妨害物質となる。例えば、グルコースオキシダーゼを用いて尿中のグルコース濃度を測定する場合には、尿中のアスコルビン酸や尿酸、ビリルビン等が、妨害物質となるので、グルコースオキシダーゼがグルコースを始め、このアスコルビン酸等とも若干の生物化学反応を起こしてしまう。このため、変換した電気量は、グルコースだけの濃度に依存したものではなく、正確にグルコース濃度を測定できない。

【0007】そこで、このような妨害物質を酸化したり、グルコースオキシダーゼに近づけないようにする技術が提案されている（特開平2-245650、特開昭58-5642）。ところが、妨害物質の酸化に用いられるNaClO₄等の過塩素酸はその化学的構造が不安定なため、妨害物質の酸化の信頼性が低く、延いては測定対象物質（グルコース）の検出精度の向上は望めない。一方、妨害物質を生体物質に近づけないものでは、アスコルビン酸等が溶液中では負の電荷を帯びていることから電極周辺に負の電荷を帯びさせて、アスコルビン酸等を電気的に反発させることにより近づけないようにしている。しかし、電極周辺に負の電荷を常に帯びさせておくためには、その電気的構成が複雑となり、好ましくない。

【0008】本発明は、上記問題点を解決するためになされ、簡単な構成で妨害物質の影響を排除して測定対象

物質濃度の測定精度の向上を図ることを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】かかる目的を達成するために本発明の採用した手段は、被測定溶液中の測定対象物質と生体物質との生物化学反応に基づいて、測定対象物質の濃度を測定する濃度測定装置において、前記測定対象物質と生物化学反応を起こす生体物質を担持した識別層を備え、該識別層で進行する生物化学反応の進行状態を電気量に変換し、出力する測定対象物質センサ素子部と、該測定対象物質センサ素子部における電気量変換を阻害する妨害物質と生物化学反応を起こす生体物質を担持した識別層を備え、該識別層で進行する生物化学反応の進行状態を電気量に変換し、出力する妨害物質センサ素子部と、該妨害物質センサ素子部からのセンサ出力に基づいて前記測定対象物質センサ素子部からのセンサ出力を補正するに当たり、前記妨害物質センサ素子部からのセンサ出力を、前記測定対象物質センサ素子部における識別層に担持した生体物質が前記妨害物質と生物化学反応を起こした場合のセンサ出力に換算するセンサ出力換算手段と、前記測定対象物質センサ素子部のセンサ出力から該換算したセンサ出力を減算したセンサ出力に基づいて、前記測定対象物質濃度を算出する濃度算出手段とを備えることをその要旨とする。

【0010】

【作用】上記構成の濃度測定装置は、測定対象物質センサ素子部と妨害物質センサ素子部とを備え、それぞれのセンサ素子部で次の電気量を変換し、変換電気量をセンサ出力として出力する。測定対象物質センサ素子部では、識別層に担持した生体物質が、この識別層中で測定対象物質と妨害物質との間で生物化学反応を起こすので、測定対象物質及び妨害物質の両物質濃度に依存するこの生物化学反応の進行状態を電気量に変換する。一方、各妨害物質センサ素子部では、それぞれの妨害物質センサ素子部の識別層に担持した生体物質が、この識別層中で妨害物質に対して生物化学反応を起こすので、妨害物質濃度のみに依存するこの生物化学反応の進行状態を電気量に変換する。

【0011】測定対象物質センサ素子部における識別層に担持した生体物質は妨害物質とも若干の生物化学反応を起こすので、測定対象物質センサ素子部が変換した電気量（センサ出力）には、この妨害物質との間の生物化学反応に基づく電気量（センサ出力）が含まれる。ところで、本発明の濃度測定装置は、センサ出力換算手段により、妨害物質センサ素子部からのセンサ出力を、測定対象物質センサ素子部における識別層に担持した生体物質が妨害物質と生物化学反応を起こした場合のセンサ出力に換算する。更に、濃度算出手段により、測定対象物質センサ素子部のセンサ出力から換算センサ出力を減算したセンサ出力に基づいて測定対象物質濃度を算出する。この結果、測定対象物質センサ素子部が変換した電

気量から妨害物質との間の生物化学反応に基づく電気量を除外して濃度を算出することになるので、測定対象物質濃度のみを反映する電気量に基づいて測定対象物質濃度を求めることができる。

【0012】

【実施例】次に、本発明にかかる実施例の濃度測定装置について、図面を用いて説明する。図1は、実施例の濃度測定装置の主要な構成品であるバイオセンサ1の概略斜視図であり、図2はこのバイオセンサ1からのセンサ出力に基づいて測定対象物質濃度を求める濃度測定装置20の電気的構成を示すブロック図である。この濃度測定装置20は、被測定溶液、例えばグルコースとグルコース測定に対して妨害物質となるアスコルビン酸等とを含有している尿中のグルコースを測定する場合に使用されるものである。

【0013】まず、バイオセンサ1について説明する。このバイオセンサ1は、図2に示すように装置本体30付属のコネクタ35に着脱されて使用されるときともに、図1に示すように、平板型の電極型バイオセンサであり、次のような構成を備える。

【0014】図1に示すように、バイオセンサ1は、アルミナを焼結して作製した板厚0.7mmの絶縁基板3（20mm×30mm）上に、グルコース測定用センサ素子部5と、アスコルビン酸測定用センサ素子部7と、尿酸測定用センサ素子部9と、ビリルビン測定用センサ素子部11とを備える。

【0015】グルコース測定用センサ素子部5は、この絶縁基板3上に形成された作用極5a及び参照極5b、対極5cと、作用極5a上にグルコースオキシダーゼ（GOD）を担持して固定化された識別層5dと、作用極5a等の各電極の端子部5e、5f、5gとを備える。同様に、アスコルビン酸測定用センサ素子部7、尿酸測定用センサ素子部9、ビリルビン測定用センサ素子部11も、作用極及び参照極、対極等を備える。なお、各センサ素子部における作用極等は、グルコース測定用センサ素子部5の場合と同様に、符号aないしgを付して表わす。

【0016】そして、アスコルビン酸測定用センサ素子部7は、作用極7a上にアスコルビン酸オキシダーゼを担持して固定化された識別層7dを備え、尿酸測定用センサ素子部9は、作用極9a上に尿酸酸化酵素であるウリカーゼを担持して固定化された識別層9dを備え、ビリルビン測定用センサ素子部11は、作用極11a上にビリルビンオキシダーゼを担持して固定化された識別層11dを備える。

【0017】上記各センサ素子部における作用極等の各電極は、絶縁層13により絶縁被覆されており、各識別層の形成された側が感応部15となる。

【0018】この感応部15に被測定溶液が接触すると、各作用極上面の識別層内では担持した上記各生体物

5

質と被測定溶液中の測定対象物質とで生物化学反応が起こり、バイオセンサ1は、この生物化学反応を反映した電流値を、コネクタ35を介して装置本体30に出力する。なお、装置本体30は、この電流値をセンサ出力値として処理し、後述するように濃度を求める。

【0019】次に、上記バイオセンサ1の製造工程について説明する。まず、各センサ素子部における電極を作製する。即ち、各作用極5a~11aとこれに続く各端子部5e~11eを、絶縁基板3上面への白金ペーストのスクリーン印刷と、50℃×1時間の乾燥処理とを経て形成する。この際、白金ペーストとしては、白金微粉末90wt%とブチルセルロース10wt%とを混練して得られた分散ペーストを使用した。次に、各参照極5b~11b及び対極5c~11cとこれに続く各端子部5f~11f、5g~11gを、絶縁基板3上面への黒鉛ペーストのスクリーン印刷と、50℃×1時間の乾燥処理とを経て形成する。この際、黒鉛ペーストとしては、黒鉛微粉末60wt%と流動パラフィン40wt%とを混練して得られた分散ペーストを使用した。なお、上記各電極は、総て10μmの厚さに形成されている。また、絶縁基板3は、各センサ素子部が複数組作成された後に、グルコース測定用センサ素子部5を始めとする上記4つのセンサ素子部を一組として上記寸法に切断される。

【0020】その後、絶縁層13を、適宜な絶縁剤、例えばエポキシ樹脂を印刷・乾燥させることにより、各作用極、参照極及び対極にわたって形成する。

【0021】次いで、グルコースオキシダーゼ(GOD)等の上記各生体物質を担持した識別層を、以下に記すようにして各作用極の上面に固定化する。コラーゲン:94wt%とGOD:5wt%と電子受容体(メディエータ)であるフェロセン:1wt%とを混練してゲル状のGOD溶液を調製する。そして、マイクロピペットにて、感応部15側の作用極5a上面へこのGOD溶液を約20μmの厚さで塗布し、その後室温で2時間の自然乾燥を経て、識別層5dを固定化した。

【0022】上記5wt%のGODに替えて、5wt%のアスコルビン酸オキシダーゼ、5wt%のウリカーゼ、5wt%のビリルビンオキシダーゼを使用し、この各生体物質と上記コラーゲンとフェロセンとを混練してゲル状の生体物質溶液を別個に調製する。そして、各生体物質溶液を、対応する作用極7a~11a上面へGOD溶液の場合と同様にして塗布し、各識別層7d~11dを固定化した。こうして、絶縁基板3上に4つのセンサ素子部を一体に備えたバイオセンサ1が完成する。

【0023】次に、装置本体30について説明する。図2に示すように、濃度測定装置20は、上記したバイオセンサ1と、装置本体30とを備える。装置本体30は、後述するように濃度算出を行なう電子制御装置40と、換算濃度を表示する表示機器50と、電源投入ス

6

ッチ等を有する操作パネル60と、バイオセンサ1が着脱されるコネクタ35とを備える。

【0024】この電子制御装置40は、CPU41、ROM42、RAM43、タイマ44を中心に論理演算回路として構成され、これらとコモンバス45を介して相互に接続された入出力ポート46により外部との入出力を行う。電子制御装置40の入出力ポート46には、上記表示機器50と操作パネル60とコネクタ35とが接続されている。表示機器50は、電子制御装置40からの制御信号に基づいて濃度等を表示し、バイオセンサ1は、コネクタ35を介して測定用微弱電圧の印加を受けて、各センサ素子部5~11の出力する電流値を電子制御装置40に出力する。また、操作パネル60は、種々のスイッチのオン・オフ信号を電子制御装置40に出力する。

【0025】次に、上記した構成を備える本実施例の濃度測定装置20が行う濃度測定制御(ルーチン)について、図3のフローチャートに基づき説明する。図3に示すフローチャートは、操作パネル60の図示しない電源スイッチが押され濃度測定装置20に電源が投入されてから電源が遮断されるまでに亘って繰り返し処理される濃度測定ルーチンを示すものである。この図3に示すように、当該ルーチンでは、電源投入時のみ実施する初期処理、即ち、CPUの内部レジスタのクリア等を経て順次実行される。初期処理に続いては、まず、グルコース濃度の測定を開始するか否かを、操作パネル60の図示しない測定開始スイッチの操作状態から判断し(ステップ200、以下、このステップを単にSと表記する)、測定開始スイッチがオンされるまで待機する。

【0026】S200で濃度未知の被測定溶液、例えば尿のグルコース濃度の測定を行なうと判断すると、各センサ素子部5~11のセンサ出力(電流値)を読み込む(S210)。読み込んだセンサ出力のうち、アスコルビン酸測定用センサ素子部7、尿酸測定用センサ素子部9、ビリルビン測定用センサ素子部11等の妨害物質測定用センサ素子部から読み込んだ各センサ出力を、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおけるグルコースオキシダーゼと各妨害物質との生物化学反応に基づくセンサ出力に換算する(S220)。このように各妨害物質測定用センサ素子部のセンサ出力をグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力に換算するのは、次のような理由による。

【0027】グルコース測定用センサ素子部5の識別層5d中のグルコースオキシダーゼは、尿中に存在する各妨害物質とも若干反応する。このため、グルコース測定用センサ素子部5からのセンサ出力には、グルコースと識別層5dにおけるグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくものと、各妨害物質と識別層5dにおけるグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくものとが含まれる。よって、グルコース測定用センサ素子

7

部5からのセンサ出力のうち、各妨害物質とグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくセンサ出力が判明すれば、グルコースとグルコースオキシダーゼとの生物化学反応のみに基づくセンサ出力が得られる。ところが、各妨害物質に対するグルコースオキシダーゼの反応性は、グルコースに対する反応性より当然に劣り、各妨害物質に対する各生体物質（アスコルビン酸に対するアスコルビン酸オキシダーゼ、尿酸に対するウリカーゼ、ビリルビンに対するビリルビンオキシダーゼ）の反応性にも劣る。よって、各妨害物質に対するグルコースオキシダーゼの反応性を考慮しつつ、上記各妨害物質測定用センサ素子部の各センサ出力を、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおける各妨害物質とグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくセンサ出力に換算するのである。

【0028】この換算は、上記各妨害物質測定用センサ素子部から読み込んだ各センサ出力に、各妨害物質に応じて定まる換算係数を掛けることによって行なった。なお、この換算係数は、後述するように予め定められてROM42に記憶されており、換算に当たって読み出される。例えば、アスコルビン酸測定用センサ素子部7からのセンサ出力（電流値）が I_a であれば、このセンサ出力 I_a にアスコルビン酸についての換算係数 K_a を掛けた $K_a \cdot I_a$ を、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおけるアスコルビン酸とグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくセンサ出力とした。同様に、尿酸測定用センサ素子部9からのセンサ出力 I_u に尿酸についての換算係数 K_u を掛けた $K_u \cdot I_u$ を、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおける尿酸とグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくセンサ出力とした。また、ビリルビン測定用センサ素子部11からのセンサ出力 I_b にビリルビンについての換算係数 K_b を掛けた $K_b \cdot I_b$ を、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおけるビリルビンとグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくセンサ出力とした。

【0029】この各換算係数 K_a 、 K_u 、 K_b は、少なくとも各妨害物質濃度（各妨害物質測定用センサ素子部からのセンサ出力）と対応付けて予めROM42に記憶されている。また、上記各換算係数は以下に説明する実験を経て定めた。

【0030】所定濃度に調整したグルコース試薬に本実施例におけるグルコース測定用センサ素子部5のみからなる試験用バイオセンサを浸漬し、まず、被測定溶液中に調整濃度のグルコースしか存在しない場合のセンサ出力初期値 I_{G0} を求める。次に、このグルコース試薬にアスコルビン酸を徐々に添加していき、上記試験用バイオセンサのセンサ出力の推移を観察する。そして、アスコルビン酸添加量、即ちアスコルビン酸濃度とセンサ出力の変化量 ΔI_G （センサ出力初期値 I_{G0} からの偏差）と

8

の関係を求める。このセンサ出力の変化量は、アスコルビン酸とグルコースオキシダーゼとの生物化学反応に基づくものに他ならない。一方で、アスコルビン酸濃度は、検量線によりアスコルビン酸オキシダーゼを用いたバイオセンサのセンサ出力 I_A に変換できる。よって、アスコルビン酸についての換算係数 K_a が上記センサ出力の変化量 ΔI_G とセンサ出力 I_A の比の値（ $\Delta I_G / I_A$ ）として求め、求めた換算係数 K_a をアスコルビン酸濃度（センサ出力 I_A ）と対応付けてROM42に記憶させる。同様にして、尿酸、ビリルビンについての換算係数 K_u 、 K_b を求めて記憶させる。

【0031】なお、上記実験を異なる調整濃度のグルコース試薬について繰り返し行ない、上記各換算係数 K_a 、 K_u 、 K_b をグルコース濃度（センサ出力）と各妨害物質濃度（センサ出力）とに対応付けてROM42に記憶させることもできる。このようにすれば、被測定溶液中のグルコース濃度（センサ出力）をも反映した換算係数によりS220のセンサ出力換算ができるので、換算精度が向上し好ましい。

【0032】S220で各妨害物質測定用センサ素子部のセンサ出力をグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力に換算した後は、S210にて読み込んだグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力の補正と、補正後のセンサ出力に基づいた尿中のグルコース濃度の算出とを実行する（S230）。つまり、読み込んだグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力から、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおけるグルコースオキシダーゼとアスコルビン酸等の妨害物質との生物化学反応に基づく上記換算センサ出力（ $K_a \cdot I_a$ 、 $K_u \cdot I_u$ 、 $K_b \cdot I_b$ ）を減算して上記補正を行なう。これにより、グルコースとグルコースオキシダーゼとの生物化学反応のみに基づくグルコース測定用センサ素子部5のセンサ出力が得られる。そして、得られたセンサ出力（補正後のセンサ出力）と図4に示すグルコース検量線 K_{gal} とから、グルコース試薬のグルコース濃度を算出する。なお、この検量線 K_{gal} は、センサ出力とグルコース濃度とを対応させた検量線用マップのデータとして、予めROM42に記憶されている。

【0033】その後、算出したグルコース濃度の数値に対応する制御信号を電子制御装置40から表示機器50に出力してグルコース濃度数値を表示し（S240）、本ルーチンの処理を一旦終了する。

【0034】このような構成を備える本実施例の濃度測定装置20を用いて、グルコース試薬におけるグルコース濃度を測定した。なお、測定に供するグルコース試薬におけるグルコース、アスコルビン酸、尿酸及びビリルビンの調整濃度は、表1の通りであり測定に先立って予め調製されている。また、表1における素子部5～11は、それぞれグルコース測定用センサ素子部5、アスコルビン酸測定用センサ素子部7、尿酸測定用センサ素子

部9、ビリルビン測定用センサ素子部11の略称である。

【0035】表1における測定グルコース濃度は、記述したフローチャートに従って次のように求めた。なお、この説明は、調製グルコース濃度が17mg/dlの場合について行なう。つまり、各センサ素子部5~11から読み込んだセンサ出力のうち、アスコルビン酸測定用センサ素子部7のセンサ出力Ia ($10 \times 10^{-6} \text{A}$)、尿酸測定用センサ素子部9のセンサ出力Iu ($15 \times 10^{-6} \text{A}$)、ビリルビン測定用センサ素子部11のセンサ出力Ib ($8 \times 10^{-6} \text{A}$)を、表中の換算係数Ka (0.2), Ku (0.01), Kb (0.5)を掛けることにより、グルコース測定用センサ素子部5の識別層5dにおけるグルコースオキシダーゼと各妨害物質との生物化学反応に基づくセンサ出力に換算する(S220)。これにより、換算センサ出力として、 $2 \times 10^{-6} \text{A}$ ($Ka \cdot Ia$), $0.15 \times 10^{-6} \text{A}$ ($Ku \cdot Iu$), $4 \times 10^{-6} \text{A}$ ($Kb \cdot Ib$)が得られる。

【0036】その後、グルコース測定用センサ素子部5から読み込んだセンサ出力Ig ($19 \times 10^{-6} \text{A}$)から各換算センサ出力を減算してセンサ素子部5のセンサ出力Igの補正を行なうとともに、補正後のセンサ出力Igh ($12.85 \times 10^{-6} \text{A} = 19 \times 10^{-6} \text{A} - 2 \times 10^{-6} \text{A} - 0.15 \times 10^{-6} \text{A} - 4 \times 10^{-6} \text{A}$)と図4に示すグルコース検量線Kgalとから、測定グルコース濃度16.06mg/dlが算出される(S230)。

【0037】これに対して、グルコース測定用センサ素子部5から読み込んだセンサ出力Ig ($19 \times 10^{-6} \text{A}$)をそのまま用いてグルコース濃度を算出した場合には、図4に示すようにグルコース濃度が23.25mg/dlとなってしまう。

【0038】つまり、この表1から明らかなように、本実施例の濃度測定装置20によれば、各調製グルコース濃度に近似した濃度を、妨害物質の影響を排除して測定することができ、グルコース濃度の測定精度を向上させることができる。このため、グルコース濃度の測定に対して妨害物質となるアスコルビン酸、尿酸、ビリルビンを必然的に含有する尿中のグルコース濃度を測定する場合には、本実施例の濃度測定装置20によって正確にグルコース濃度を測定できる。

【0039】また、本実施例の濃度測定装置20では、各センサ素子部における識別層に既述した生体物質とともにフェロセンを電子受容体(メディエータ)として担持したので、被測定溶液が溶存酸素の少ない尿であってもより正確にグルコース濃度を測定できる。

【0040】次に、乳酸と乳酸測定に対して妨害物質となる尿素とを含有している汗中の乳酸を測定する場合に使用される濃度測定装置について説明する。なお、この乳酸測定用の濃度測定装置は、使用するバイオセンサが上記した実施例の濃度測定装置20について異なるの

で、装置本体の説明については省略する。

【0041】図5に示すように、乳酸測定用の濃度測定装置に用いるバイオセンサ70は、上記したバイオセンサ1と同様に、平板型の電極型バイオセンサであり、次のような構成を備える。なお、バイオセンサ1と同様な構成であるので、バイオセンサ70についての説明に当たっては、同一の構成及び製造過程についてはその説明を簡略化して行なう。

【0042】バイオセンサ70は、板厚1.0mmのポリエチレン製の絶縁基板71(10mm×30mm)上に、乳酸測定用センサ素子部73と、尿素測定用センサ素子部75とを備える。

【0043】乳酸測定用センサ素子部73は、この絶縁基板71上に形成された作用極73a及び参照極73b、対極73cと、作用極73a上に乳酸脱水素酵素である乳酸オキシダーゼを担持して固定化された識別層73dと、作用極73a等の各電極の端子部73e、73f、73gとを備える。尿素測定用センサ素子部75は、作用極及び参照極、対極等に加え、作用極75a上に尿素酸化酵素であるウレアーゼを担持して固定化された識別層75dを備える。

【0044】上記各センサ素子部における作用極等の各電極は、絶縁層77により絶縁被覆されており、各識別層の形成された側が感応部79となる。

【0045】この感応部79に被測定溶液が接触すると、各作用極上面の識別層内では担持した上記各生体物質と被測定溶液中の測定対象物質とで生物化学反応が起こり、バイオセンサ70は、この生物化学反応を反映した電流値を、コネクタ35を介して装置本体30に出力する。なお、装置本体30は、この電流値をセンサ出力値として処理し、濃度を求める。

【0046】このバイオセンサ70における各作用極を始めとする電極と各端子部は、絶縁基板71の表面にプラズマエッチングを施して表面を疎化した後にスクリーン印刷して形成される。なお、使用されるペーストは黒鉛微粉末90wt%とブチルセルローズ10wt%とを混練して得られた分散ペーストであり、スクリーン印刷後には、50℃×1時間の乾燥処理を施した。また、電極の厚さは、総て20μmに調製した。その後、絶縁層77を形成した。

【0047】作用極73a上の識別層73dは、上記乳酸オキシダーゼ10wt%とアルブミン90wt%とを混練したゲル状溶液をマイクロシリンジにて約20μmの厚さで滴下・塗布し、その後グルタルアルデヒド飽和空气中に30分間放置して固定化した。作用極75a上の識別層75dは、ウレアーゼ10wt%とアルブミン90wt%とを混練したゲル状溶液を用いて、同様に固定化した。なお、この両識別層の固定化は、グルタルアルデヒド飽和空气中で同時に行なわれる。

【0048】次に、上記バイオセンサ70を用いた濃度

測定装置20による乳酸測定に関する評価試験について説明する。測定に供する乳酸試薬は、汗中の乳酸を測定する場合を想定して、次のように調製した。

乳酸試薬A：日常生活において発汗された汗を想定した試薬

調製乳酸濃度 → 80mg/dl

調製尿素濃度 → 13mg/dl

乳酸試薬B：運動継続中において発汗された汗を想定した試薬

調製乳酸濃度 → 182mg/dl

調製尿素濃度 → 28mg/dl

【0049】上記各試薬についての測定乳酸濃度は、記述したフローチャートに従って次のように求めた。その際のセンサ出力等は以下の通りである。

乳酸試薬A

乳酸測定用センサ素子部73からのセンサ出力I1 → $5.75 \times 10^{-6} A$

尿素測定用センサ素子部75からのセンサ出力Iu → $6.5 \times 10^{-6} A$

使用する換算係数Ku → 0.25

換算センサ出力Ku · Iu → $1.63 \times 10^{-6} A$

補正後センサ出力I1h → $4.12 \times 10^{-6} A$

($=5.75 \times 10^{-6} A - 1.63 \times 10^{-6} A$)

この補正後センサ出力I1hと図6に示す乳酸検量線K1calとから、測定乳酸濃度として72mg/dlが算出された。乳酸測定用センサ素子部73からのセンサ出力I1 ($5.75 \times 10^{-6} A$)をそのまま用いて乳酸濃度を算出した場合には、図6に示すように乳酸濃度が100mg/dlになってしまう。

【0050】乳酸試薬B

乳酸測定用センサ素子部73からのセンサ出力I1 → $13.85 \times 10^{-6} A$

尿素測定用センサ素子部75からのセンサ出力Iu → $14 \times 10^{-6} A$

使用する換算係数Ku → 0.25

換算センサ出力Ku · Iu → $3.5 \times 10^{-6} A$

補正後センサ出力I1h → $10.35 \times 10^{-6} A$

($=13.85 \times 10^{-6} A - 3.5 \times 10^{-6} A$)

この補正後センサ出力I1hと図6に示す乳酸検量線K1calとから、測定乳酸濃度として180mg/dlが算出された。乳酸測定用センサ素子部73からのセンサ出力I1 ($13.85 \times 10^{-6} A$)をそのまま用いて乳酸濃度を算出した場合には、図6に示すように乳酸濃度が241mg/dlになってしまう。

【0051】このように、本実施例の濃度測定装置20によれば、測定対象物質が乳酸であっても、その妨害物質である尿素の影響を排除して乳酸濃度を正確に測定することができ、乳酸濃度の測定精度を向上させることができる。このため、汗中の乳酸濃度を正確に測定できる。

【0052】なお、この発明は上記実施例に限られるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲において種々の態様において実施することが可能であり、次のような変形も可能である。例えば、バイオセンサ1を各センサ素子部が絶縁基板3の片面に備えたものとしたが、絶縁基板の両面に二つずつ備えるよう構成することもできる。このようにすれば、センサがコンパクトとなり好ましい。また、アスコルビン酸等を検出したセンサ出力が得られているので、妨害物質であるアスコルビン酸、尿酸等の濃度も、検量線を用いて表示するよう構成してもよい。

【0053】更に、グルコース測定用のバイオセンサにおけるグルコースオキシダーゼに替えて、ピラノースオキシダーゼやムタロターゼ等の酵素、或いは、*Pseudomonas fluorescens* といった微生物を用いてもよい。また、測定対象物質は、上記グルコースや乳酸に限られるわけではなく、フラクトース、ガラクトース等の糖類の他、アスコルビン酸等のビタミン類、ウロビリノーゲン、ビリルビン、クレアチン、クレアチニン等の代謝物質、アルブミン、グロブリン、ヘモグロビン等のタンパク質、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)等のホルモン、17KS、17OHCs等のステロイド、アミノ酸、馬尿酸、グルクロン酸、尿酸、ヒルビン酸、ケトグルタル酸、シュウ酸、β-オキシ酪酸等の酸類であってもよい。そして、これら測定対象物質に応じて適宜生体物質を選択するとともに、各測定対象物質の測定に対する妨害物質に対して生物化学反応を起こす生体物質を適宜選択すればよいことは勿論である。

【0054】また、使用するバイオセンサとしては、平板型の電極型バイオセンサに限らず、生物化学反応に関与する各種の物質のイオン濃度変化に基づき電位値を測定する、いわゆるポテンショメトリックのセンサや、生物化学反応に伴う熱変化を熱計測デバイスで測定するタイプのバイオセンサや、生物化学反応を化学発光に導きその発光量をフォトカウンタで測定するタイプのセンサであってもよい。

【0055】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明の濃度測定装置によれば、測定対象物質測定用のセンサ素子部が変換した電気量から、このセンサ素子における生体物質と妨害物質との間の生物化学反応に基づく電気量を除外して、測定対象物質濃度のみを反映する電気量に基づいて測定対象物質濃度を求めることができる。この結果、妨害物質の影響を排除して、測定対象物質濃度を正確に求めることができ、その測定精度の向上をもたらすことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例の濃度測定装置20の主要な構成部品であるバイオセンサ1の概略斜視図。

【図2】実施例の濃度測定装置20の電氣的構成を示す

ブロック図。

【図3】濃度測定装置20が行う濃度測定ルーチンを示すフローチャート。

【図4】グルコース濃度とセンサ出力電流値とを対応つけたグルコース検量線K_{gcal}を表わすグラフ。

【図5】乳酸濃度を測定する場合に用いるバイオセンサ70の概略斜視図。

【図6】乳酸濃度とセンサ出力電流値とを対応つけた乳酸検量線K_{lcal}を表わすグラフ。

【符号の説明】

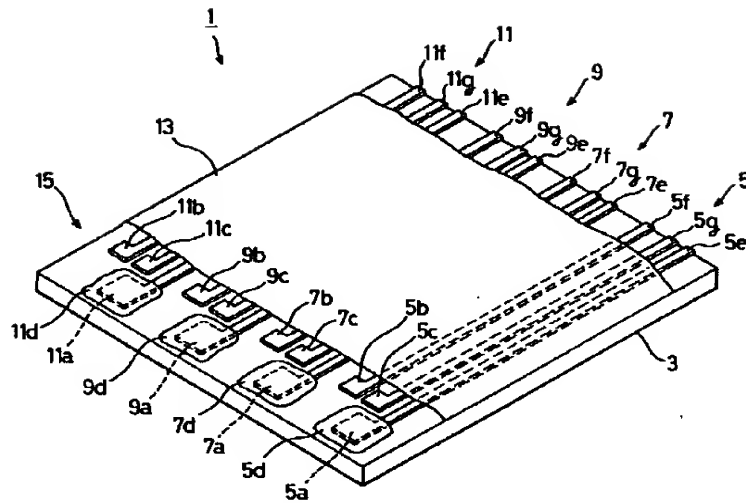
- 1, 70 バイオセンサ
- 5 グルコース測定用センサ素子部
- 7 アスコルビン酸測定用センサ素子部
- 9 尿酸測定用センサ素子部
- 11 ビリルビン測定用センサ素子部
- 20 濃度測定装置
- 30 装置本体
- 35 コネクタ
- 40 電子制御装置
- 5a~11a, 73a~75a 作用極
- 5b~11b, 73b~75b 参照極
- 5c~11c, 73c~75c 対極
- 5d~11d, 73d~75d 識別層
- 70 バイオセンサ
- 73 乳酸測定用センサ素子部
- 75 尿酸測定用センサ素子部

【表1】

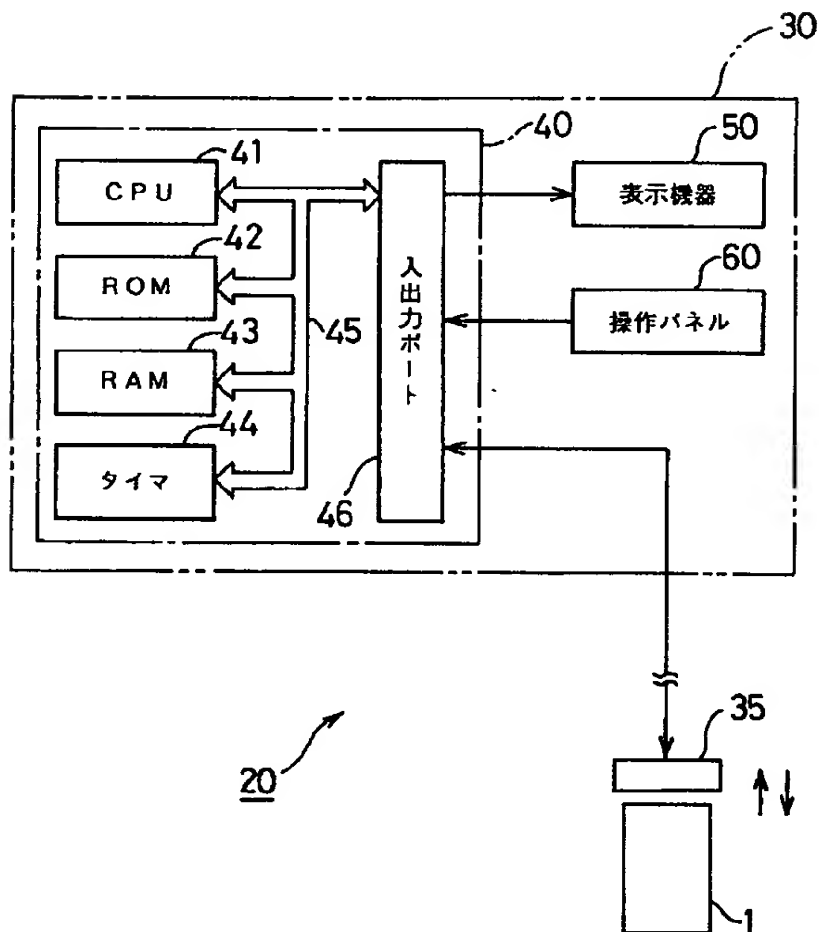
グルコース	検量濃度 (mg/dl)			センサ素子部出力 ($\times 10^{-9}A$) *1					換算係数			算出グルコース濃度 (mg/dl)
	グルコース	73d検量線	尿酸	ビリルビン	素子部5	素子部7	素子部9	素子部11	K _a	K _u	K _b	
17	10	10	75	7	19	10	15	8	0.2	0.01	0.5	18.06
40	10	10	75	7	26	10	15	8	0.2	0.01	0.5	40.98
80	15	15	75	7	58	15	15	8	0.2	0.01	0.5	88.67
150	15	15	100	7	88	15	20	8	0.2	0.01	0.5	152.18
300	15	15	100	10	186	15	20	11	0.2	0.01	0.5	310.05
500	15	15	100	15	326	15	28	11	0.2	0.01	0.5	513.98

*1 ... 印加電圧 0.7 (V)

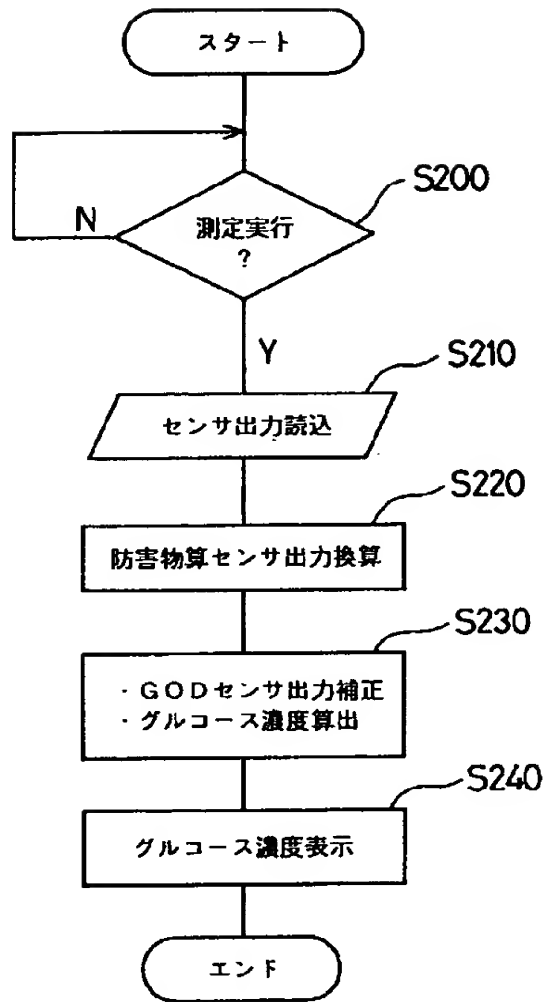
【図1】



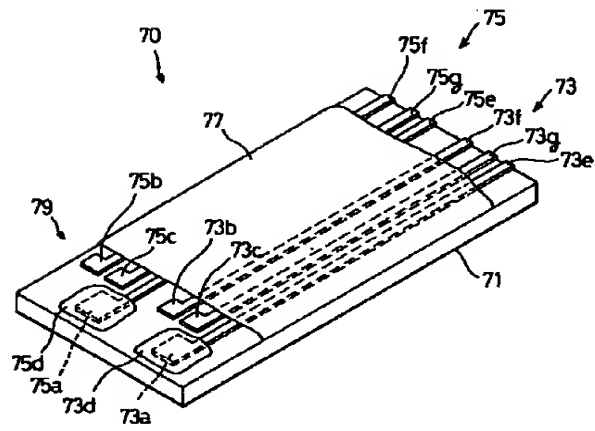
【図2】



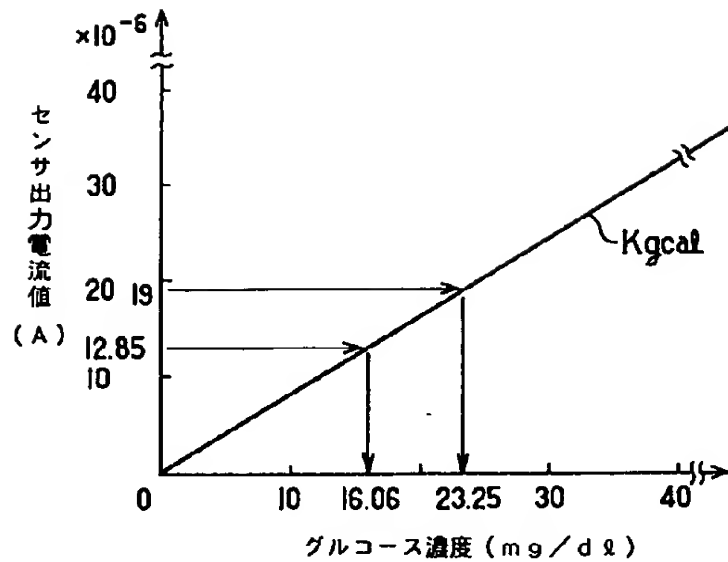
【図3】



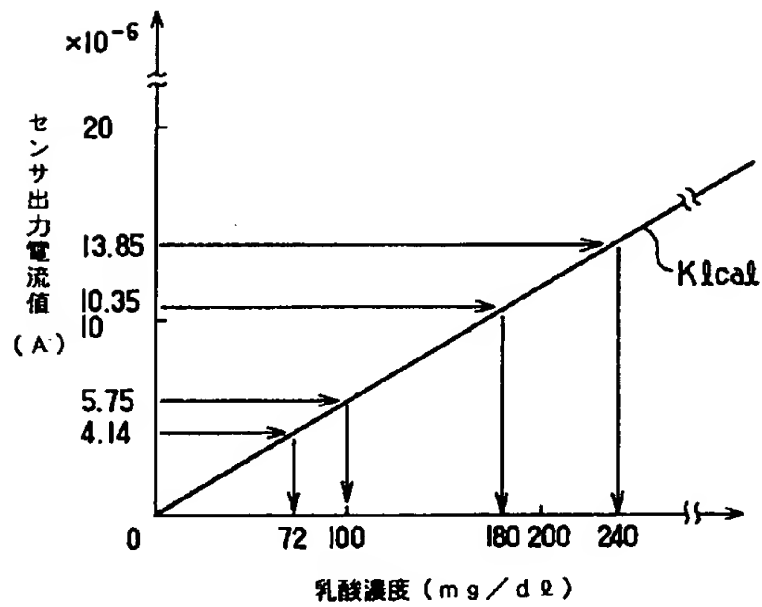
【図5】



【図4】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

G 0 1 N 27/26

27/28

27/27

識別記号

3 7 1 A 7235-2J

3 3 1 Z 7235-2J

7235-2J

7235-2J

片内整理番号

F I

技術表示箇所

G 0 1 N 27/46

3 3 6 G

3 3 8